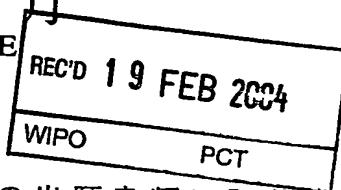


M0311

29.1.2004<sup>W0</sup>

PCT/JP2004/000817

日本国特許  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 1月 31日

出願番号  
Application Number: 特願 2003-023365

[ST. 10/C]: [JP 2003-023365]

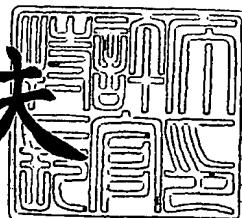
出願人  
Applicant(s): 帝人株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月 5日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特 2003-3101097

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P36405  
【提出日】 平成15年 1月31日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C401/00  
A61P 19/10

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 竹之内 一弥

## 【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 真鍋 健次

## 【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100077263

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099678

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書**

**【発明の名称】** (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶及びその製造方法

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 反射角度2θで表わして、ほぼ12.65°、15.05°、15.20°、16.85°、17.30°、17.50°、18.70°、及び19.10°に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶。

**【請求項2】** (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶。

**【請求項3】** (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶。

**【請求項4】** 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、請求項2又は3に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶。

**【請求項5】** 請求項1～4のいずれか1項に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

**【請求項6】** 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リューマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎

、高カルシウム血症、又は骨パジェット病（Paget's disease of bone）の治療薬である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】 (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項1に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項8】 (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項1に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項9】 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、請求項7又は8に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項10】 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、請求項9に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項11】 前記有機溶媒が、アセトニトリルである、請求項10に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項12】 前記有機溶媒が、メタノールである、請求項10に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【請求項13】 前記有機溶媒が、エタノールである、請求項10に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

6, 23-ラクトンの結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶、それらの製造方法、及びそれらを含有する医薬組成物に関する。本発明の化合物は、ビタミンD<sub>3</sub>レセプター結合能を有し、骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リューマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジエット病(Paget's disease of bone)等の治療薬として用いられる。

【0002】

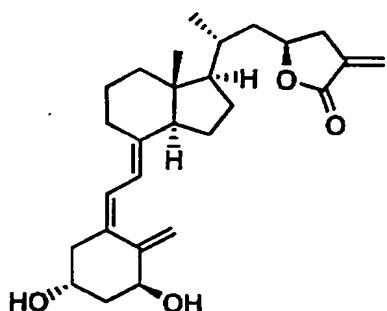
【従来の技術】

一般的に、医薬原薬の製造において、原薬を結晶状態、さらには結晶形の特定された結晶状態で得ることは、非晶質体で得ることに比較して、原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利である。

下記式(1)で示される(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンは、骨形成促進作用(特許文献1参照。)、好中球浸潤抑制作用(特許文献2参照。)、骨吸収抑制作用(特許文献3参照。)、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用(特許文献4参照。)等を有することが報告されている。

【0003】

## 【化1】



(1)

## 【0004】

しかし、上記明細書には該化合物の結晶に関しては何ら記載されておらず、そこで検討された(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンは、いずれも非晶質体である。

## 【0005】

## 【特許文献1】

国際公開第95/33716号パンフレット

## 【特許文献2】

国際公開第00/24712号パンフレット

## 【特許文献3】

国際公開第02/15894号パンフレット

## 【特許文献4】

国際公開第02/17911号パンフレット

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶及びその製造方法を提供することである。

## 【0007】

また、本発明の目的は、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を有効成分として含有する

医薬組成物を提供することである。

### 【0008】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的で研究した結果、該化合物を有機溶媒又は有機溶媒と水の混合溶媒から晶析を行うことにより結晶が得られることを見出し、以下の発明に到達した。

### 【0009】

本発明は、(1) 反射角度 $2\theta$ で表わして、ほぼ $12.65^\circ$ 、 $15.05^\circ$ 、 $15.20^\circ$ 、 $16.85^\circ$ 、 $17.30^\circ$ 、 $17.50^\circ$ 、 $18.70^\circ$ 、及び $19.10^\circ$ に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶、

(2) (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる(1)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶、

(3) (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる(1)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶、

(4) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、(2)又は(3)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶、

(5) (1)～(4)のいずれか1項に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を有効成分として含有する医薬組成物、

(6) 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リューマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジェット病 (Paget's disease of bone) の治療薬である(5)に記載の医薬組成物、

(7) (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、(1)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(8) (23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、(1)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(9) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、(7)又は(8)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(10) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、(9)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(11) 前記有機溶媒が、アセトニトリルである、(10)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(12) 前記有機溶媒が、メタノールである、(10)に記載の(23S)- $1\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法、

(13) 前記有機溶媒が、エタノールである、(10)に記載の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶の製造方法である。

### 【0010】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の結晶は、反射角度2θで表わして、ほぼ12.65°、15.05°、15.20°、16.85°、17.30°、17.50°、18.70°、及び19.10°に特徴的なピークを有するX線粉末回折(XRD)パターンを有することを特徴とする。なお、他の結晶と区別するために、この結晶をA晶と呼ぶ。

### 【0011】

また、本発明の結晶は、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを有機溶媒あるいは有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、その溶液から該化合物を結晶化させることにより製造することができる。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、酢酸などを用いることができる。これらは単独で用いても、2種以上の混合溶媒で用いてもよい。これらの中でも好ましい有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、又は酢酸を挙げることができる。特に好ましい有機溶媒系としては、有機溶媒単独系としてはアセトニトリル、メタノール、エタノールが、有機溶媒と水との混合溶媒系としてはメタノールと水、エタノールと水、アセトニトリルと水、酢酸と水の各系を挙げることができる。有機溶媒と水との混合溶媒系の場合、両者の量比は、有機溶媒：水=1:10~10:1が好ましい。

### 【0012】

本発明の結晶の製造は、種々の方法で実施できるが、典型例は以下のようである。

### 【0013】

有機溶媒から析出させる場合、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-

25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを室温～有機溶媒の沸点の温度で溶媒に溶解し、その後-20℃～室温の温度に冷却、静置し、析出した結晶をろ別、減圧下乾燥する。

#### 【0014】

有機溶媒と水との混合溶媒から析出させる場合、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを室温～有機溶媒の沸点の温度で有機溶媒に溶解し、放冷しながら水を加え、その後-20℃～室温の温度に冷却、静置し、析出した結晶をろ別、減圧下乾燥する。

#### 【0015】

このようにして得られる(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶は、種々の晶形をとる可能性があるが、特に上述のA晶が好適である。この結晶は、実施例で述べるように、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。従って、このような結晶は原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

#### 【0016】

なお、本発明に用いられる(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンは、例えば、WO95/33716号明細書に記載の方法で製造することができる。

#### 【0017】

本発明における(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を、医薬組成物に有効成分として含有することによって、その医薬組成物は、骨形成促進作用、好中球浸潤抑制作用、骨吸収抑制作用、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用等を有する。従って、本発明における(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶を含有することによって、骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リューマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジェット病等の治療に有効な治療剤とすることができます。

## 【0018】

本発明の医薬組成物は、有効成分である(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶と、以下に示すような担体を含有することができる。すなわち、製剤が錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤の場合、担体は、ラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重ソウ、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセライド等の崩壊剤；グリセリン等の潤滑剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、粒状ホウ酸などの潤滑剤などが挙げられる。製剤が液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤の場合、担体は、例えばトリカプリリン、トリアセチン、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル等のグリセロールエステル類；水；エタノール等のアルコール類；流動パラフィン、ココナッツ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油等の油性基剤などが挙げられる。製剤が静脈内、皮下、筋肉内投与製剤の場合、担体は、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチル、ヨード化ケシ油脂肪酸エステルのような注射しうる有機エステル類などが挙げられる。製剤が軟膏の場合、担体は、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、サフラワー油などの脂肪油；ラノリン；白色、黄色もしくは親水ワセリン；ロウ；オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール、ヘキシルデカノールなどの高級アルコール類；グリセリン、ジグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、1, 3-ブタンジオールなどのグリコール類などが挙げられる。 本発明の有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常0.001~10000 $\mu$ g/日程度であり、投与回数は通常1~3回/日~1~3回/週であり、このような条件を満足するように医薬組成物を調製するのが好ましい。

## 【0019】

本発明における(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶により、原薬及び医薬組成物として

の(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンにおいて、その保存安定性や製造工程のコントロール等において有利になることが期待できる。

### 【0020】

#### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

### 【0021】

#### [参考例1]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの非晶質の製造

WO 95/33716号明細書に記載の方法で製造した(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン6.8gを、以下条件でHPLC分取精製した。

カラム：100φ×500mm、C18

移動相：65% (MeOH/CH<sub>3</sub>CN=3/5) / H<sub>2</sub>O

流量：300mL/min

検出：265nm

サンプル：6.8g/MeOH 40mL、10回に分けて注入、分取。

該化合物画分を減圧濃縮し、析出した固体をテフロンメンブランフィルター(2μm、親水性、ADVANTEC社製)でろ取し、-30℃の冷凍庫で1時間放置後、凍結乾燥器で12時間乾燥すると、該化合物の非晶質体が2.0g得られた。このサンプルのXRDパターンを図1に示す。なお、XRDの測定方法は下記のように行った。

サンプル調製：メノウ乳鉢で粉碎後、ガラス試料台に充填し測定に供した。

機器：RIGAKU ROTAFLEX RU300

X線ソース：Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418$  オングストローム)、50kV-200mA

スリット：DS1°-SS1°-RS0.15mm-Graphite

## Monochrometer - 0. 45 mm

メソッド： $2\theta - \theta$ スキャン、0.05ステップ／1秒、スキャン範囲5-50°。

## [実施例1]

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

6, 23-ラクトンのA晶の製造（メタノールと水の混合溶媒からの結晶化）

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

6, 23-ラクトン200mgを、メタノール500μLに55°Cで溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水120μLを加え、室温で静置した。結晶析出後、15°Cで2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が138mg得られた。この結晶のXRDパターンを図2に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

## 【0022】

## [実施例2]

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

6, 23-ラクトンのA晶の製造（エタノールと水の混合溶媒からの結晶化）

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

6, 23-ラクトン200mgを、エタノール500μLに60°Cで溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水300μLを加え、室温で静置した。結晶析出後、15°Cで2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が134mg得られた。この結晶のXRDパターンを図3に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

## 【0023】

## [実施例3]

(23S) - 1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

6. 23-ラクトンのA晶の製造（アセトニトリルと水の混合溶媒からの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、アセトニトリル300μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、ゆっくり攪拌しながら水45μLを加え、室温で静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が80mg得られた。この結晶のXRDパターンを図4に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

【0024】

[実施例4]

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造（酢酸と水の混合溶媒からの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、酢酸400μLに60℃で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水300μLを加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が94mg得られた。

【0025】

[実施例5]

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造（アセトニトリルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン200mgを、アセトニトリル300μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA

晶が94mg得られた。この結晶のXRDパターンを図5に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

### 【0026】

#### [実施例6]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

##### 6. 23-ラクトンのA晶の製造（蟻酸メチルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを蟻酸メチル150μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が90mg得られた。

### 【0027】

#### [実施例7]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

##### 6. 23-ラクトンのA晶の製造（蟻酸エチルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを、蟻酸エチル100μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が120mg得られた。この結晶のXRDパターンを図6に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

### 【0028】

#### [実施例8]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-2

##### 6. 23-ラクトンのA晶の製造（酢酸メチルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシー-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを、酢酸メチル100μLに加熱溶解した。溶液

を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取り、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が100mg得られた。

### 【0029】

#### [実施例9]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造（酢酸エチルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを、酢酸エチル150μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取り、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が114mg得られた。この結晶のXRDパターンを図7に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

### 【0030】

#### [実施例10]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造（酢酸イソプロピルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン100mgを、酢酸イソプロピル120μLに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取り、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が110mg得られた。

### 【0031】

#### [実施例11]

##### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶の製造（酢酸イソブチルからの結晶化）

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトン 100 mg を、酢酸イソブチル 150  $\mu$ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取り、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのA晶が 106 mg 得られた。

### 【003.2】

#### [実施例 1.2]

#### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの非晶質体とA晶の安定性試験

参考例 1 で得られた非晶質体、実施例 1 で得られた A 晶（メタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）、及び実施例 2 で得られた A 晶（エタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）について、60℃、遮光下で 7 日間保存した。このサンプルをエタノールに溶解し、HPLC (A = 95% 水 / アセトニトリル、B = 95% アセトニトリル / 水、B = 63%、265 nm 検出) にてサンプル残存量を定量した。結果を表 1 に示す。

### 【003.3】

#### 【表 1】

#### (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの非晶質体とA晶の安定性試験 (60℃、遮光下、7日保存)

サンプル	残存量 (%)
非晶質体 (参考例 1)	2.3
A晶 (実施例 1、メタノールと水の混合溶媒から晶析)	89.8
A晶 (実施例 2、エタノールと水の混合溶媒から晶析)	87.2

\*) 初期サンプル量を 100%としたときの相対量 (%)

### 【003.4】

表 1 の結果から、本発明の (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの結晶は、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。従って、このような結晶

は原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの非晶質のXRDパターンを示す図。

【図2】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのメタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図3】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのエタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図4】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのアセトニトリルと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図5】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンのアセトニトリルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図6】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの蟻酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図7】

(23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンの酢酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図

特願2003-023365

ページ： 17/E

出証特2003-3101097

特願 2003-023365

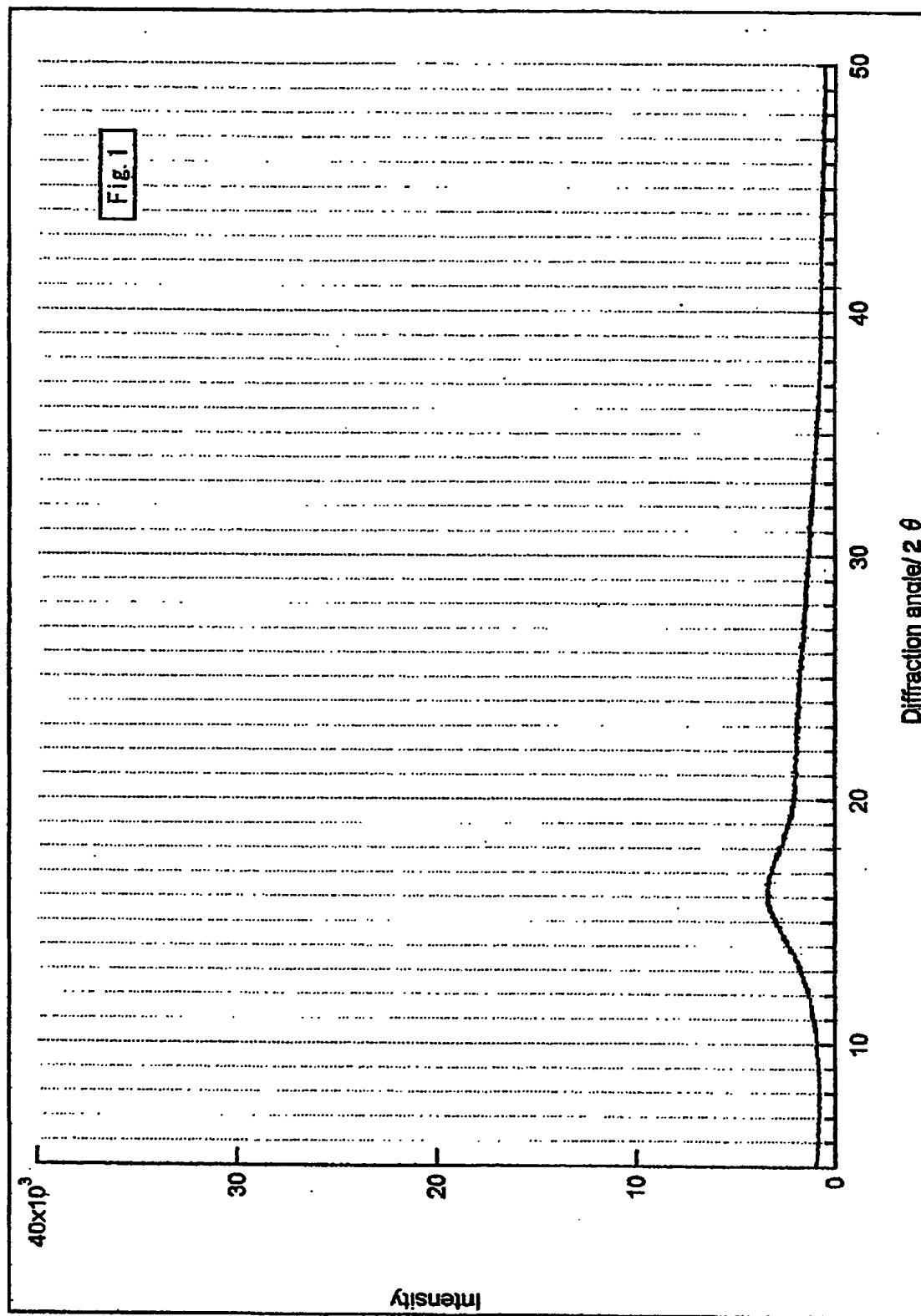
ページ： 1/

【書類名】

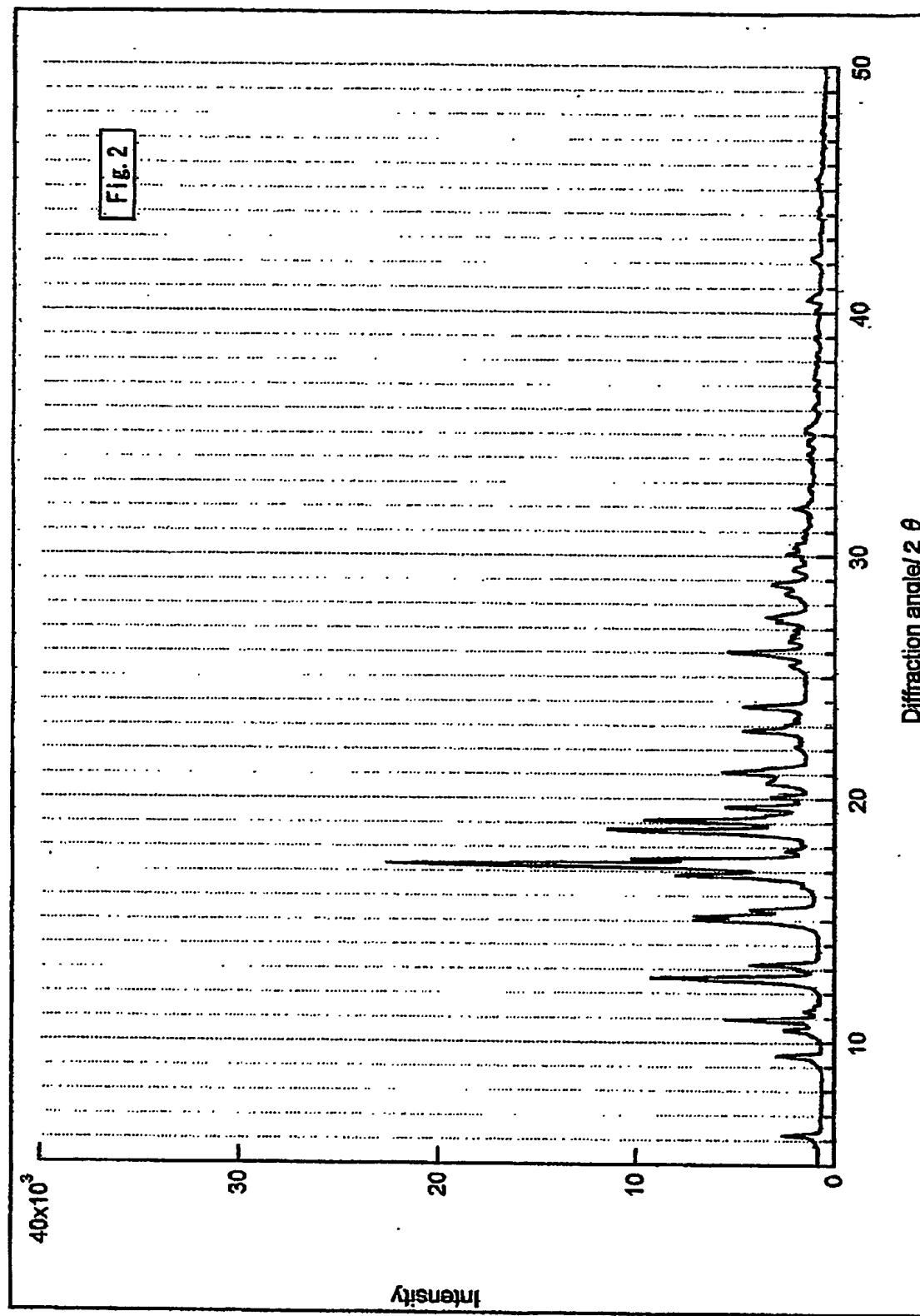
図面

出証特 2003-3101097

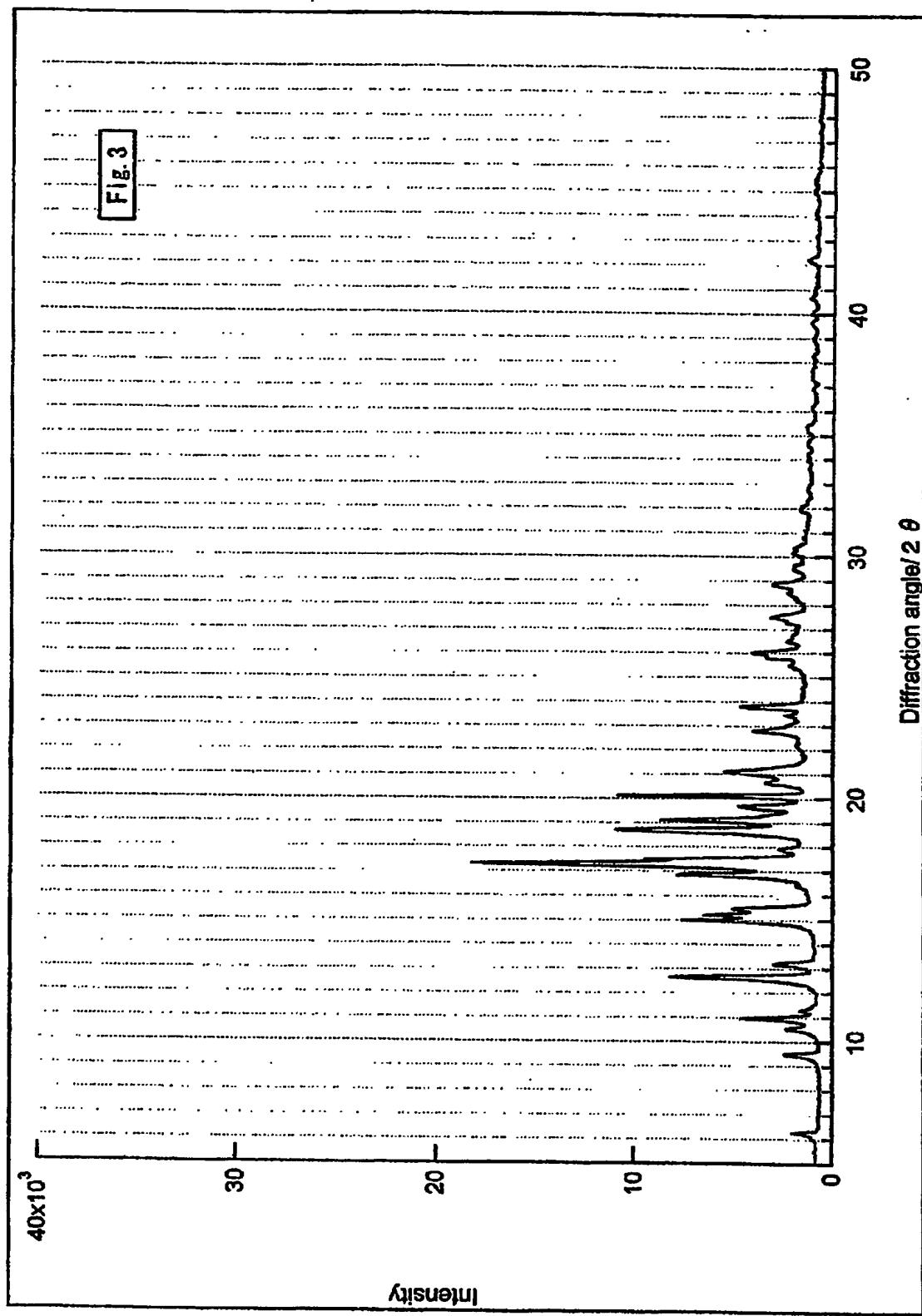
【図1】



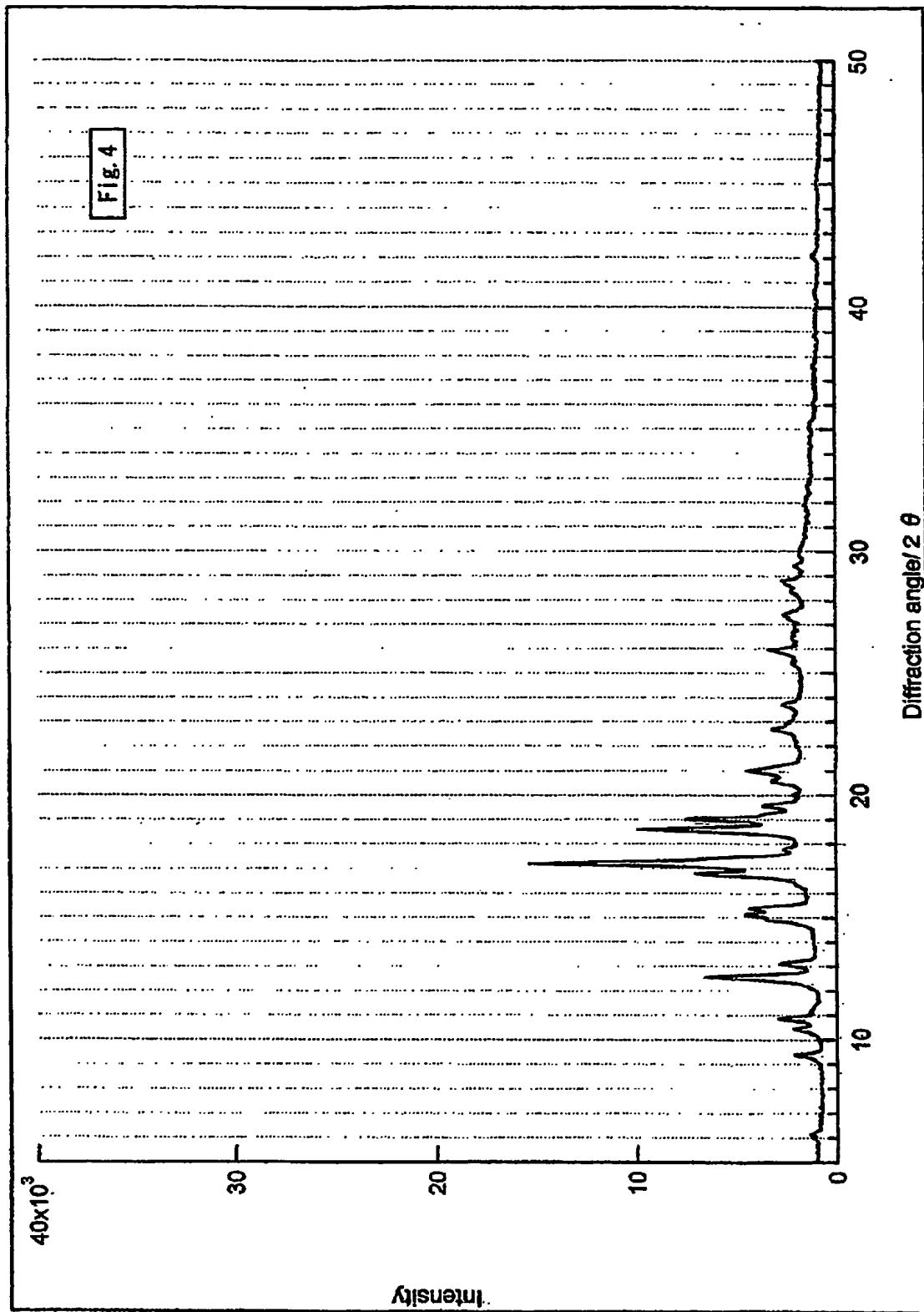
【図2】



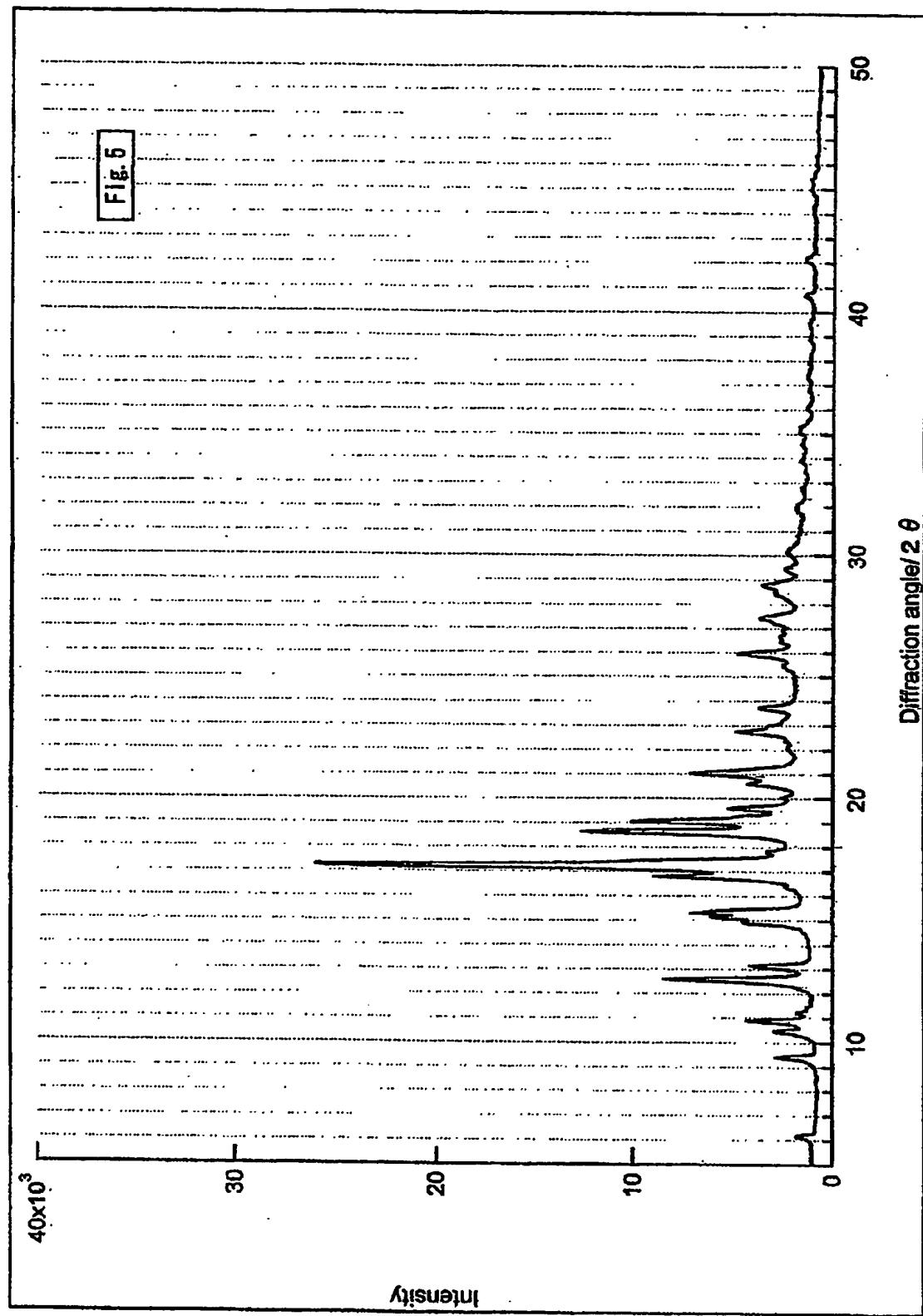
【図3】



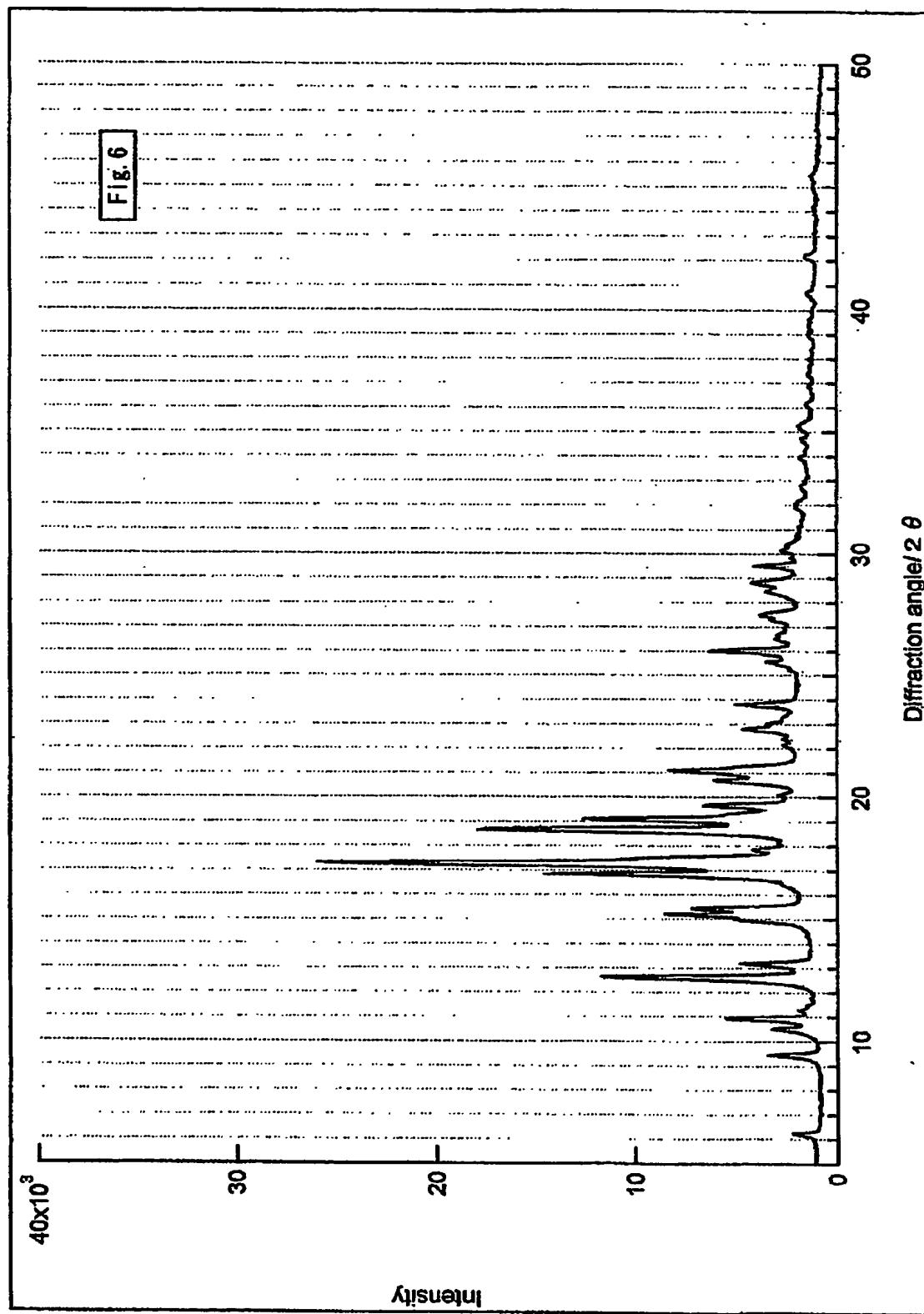
【図4】



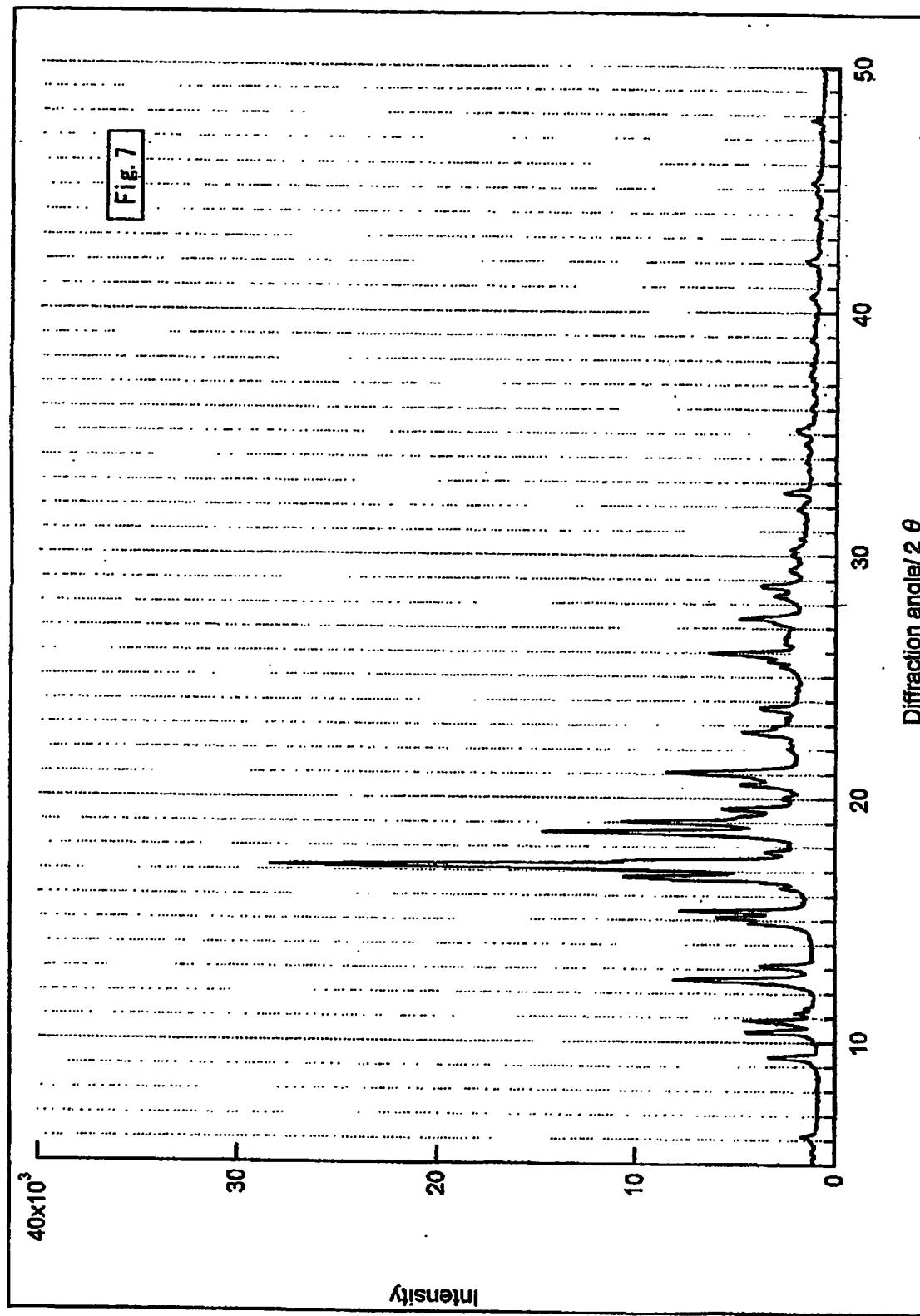
【図5】



【図6】



【図7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 治療剤として有用なビタミンD<sub>3</sub>誘導体の結晶を提供する。

【解決手段】 (23S)-1 $\alpha$ -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD<sub>3</sub>-26, 23-ラクトンを、有機溶媒あるいは有機溶媒と水の混合溶媒から結晶化することにより、該化合物の結晶を得る。

【選択図】 なし

特願2003-023365

出願人履歴情報

識別番号 [000003001]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号  
氏 名 帝人株式会社